

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 76 37925

(54)

Procédé de préparation d'acyloxystéarates d'alkyle et application de ces composés en tant que supports dans le domaine pharmaceutique.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²). C 07 C 69/66; A 61 K 47/00.

(22)

Date de dépôt 16 décembre 1976, à 15 h 36 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 13-7-1978.

(71)

Déposant : Société anonyme dite : STEARINERIES DUBOIS FILS, résidant en France.

(72)

Invention de : Gérard Aubé et Daniel Defez.

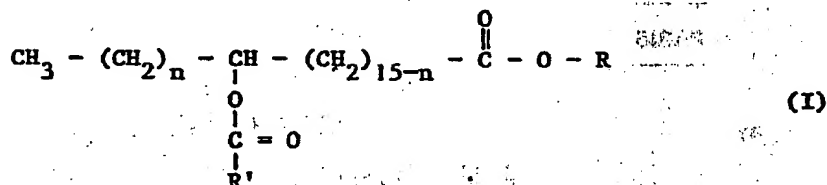
(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Malémont, 42, avenue du Président-Wilson, 75116 Paris.

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparati n d'acyloxystéarates d'alkyle répondant à la formule générale (I) suivante :



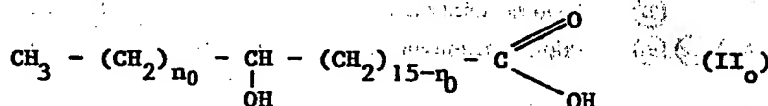
dans laquelle :

- 10 - R représente un groupe alkyle comportant de 6 à 15 atomes de carbone,
- R' représente un groupe alkyle comportant de 1 à 3 atomes de carbone, et
- n vaut 5, 6, 7 ou 8,

ainsi que l'application de ces composés en tant que support dans le domaine pharmaceutique.

- 15 On connaît un procédé de préparation d'acétoxystéarates d'éthyl-2' hexyle qui comprend la succession d'étapes suivante :

- estérification d'un acide hydroxystéarique de formule :



par l'alcool éthyl-2 hexylique, et

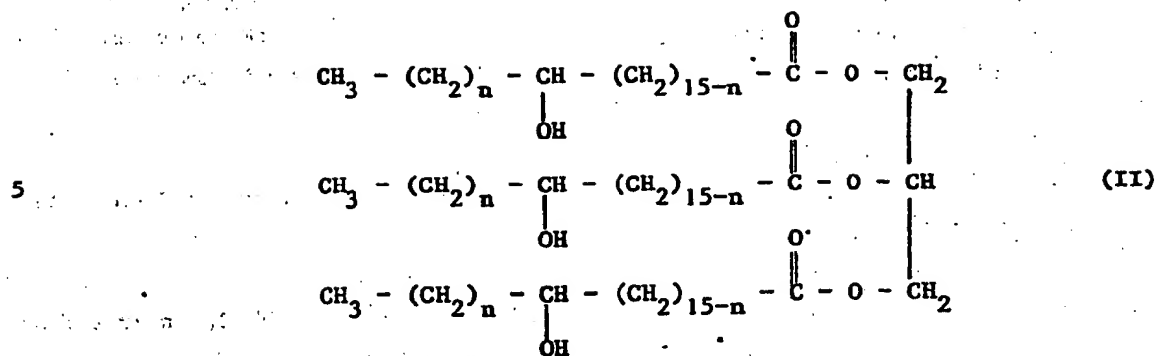
- acétylation de l'hydroxystéarate d'éthyl-2' hexyle obtenu par l'anhydride acétique, en présence de chlorure d'acétyle comme catalyseur.

- 25 Le rendement de ce procédé est toutefois relativement faible. De plus, pour améliorer les qualités organoleptiques des produits finals, il est nécessaire de les soumettre à une distillation moléculaire, opération délicate et extrêmement coûteuse.

- 30 Un autre inconvénient de ce procédé réside dans le fait que dans l'étape d'acétylation, il est nécessaire d'opérer en présence de chlorure d'acétyle, composé toxique et fortement corrosif. L'utilisation de ce dernier oblige par conséquent à disposer d'installations étanches et constituées par un matériau non corrosif.

- 35 La présente invention a donc pour but de remédier à tous ces inconvénients et pour ce faire, elle propose un procédé qui consiste en la succession d'étapes suivantes :

- transestérification du triglycéride de formule :

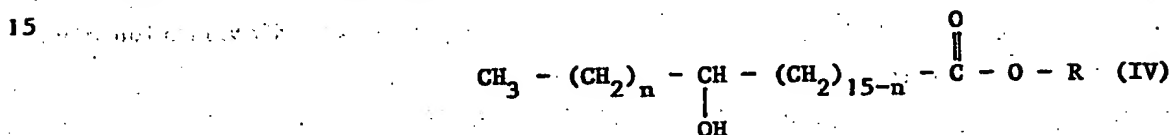


10 par un alcool de formule :

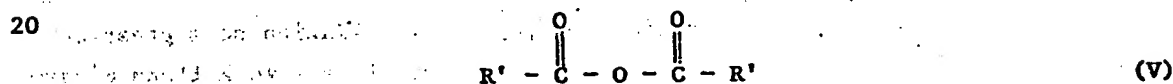


formules dans lesquelles R et n ont la même signification que dans la formule (I), et

- acylation de l'hydroxystéarate d'alkyle de formule :



obtenue à l'étape précédente, par un anhydride d'acide de formule :



dans laquelle R' a la même signification que dans la formule (I).

Les deux étapes ci-dessus sont effectuées en présence d'un catalyseur constitué par un ester de titane ou de zirconium, de formules $\text{Ti}(\text{OR}'')_4$ et $\text{Zr}(\text{OR}'')_4$ respectivement, R'' étant un groupe alkyle comportant de préférence plus de 8 atomes de carbone.

Les acylstéarates d'alkyle obtenus par mise en oeuvre du procédé ci-dessus peuvent être purifiés par adsorption sur un mélange charbon actif - terres de diatomées, et décolorés par un traitement au perhydrol et au chlorite de sodium.

L'un des modes de réalisation préférés de l'invention consiste dans la préparation des acylstéarates d'alkyle répondant à la formule (I) et dans laquelle R représente un radical éthyl-2 hexyle et R' représente un radical méthyle. Dans ce mode particulier, l'alcool de formule (III) est l'éthyl-2 hexanol et l'anhydride d'acide de formule (V) est l'anhydride acétique.

La préparation suivante est donnée à titre d'exemple pour illustrer l'invention.

EXEMPLE : Préparation de l'acétoxy-12 stéarate d'éthyl-2' hexyle

1ère étape : Hydroxy-12 stéarate d'éthyl-2' hexyle.

On introduit dans un réacteur muni d'un agitateur et d'une colonne de

reflux, 840 kg d'huile de ricin hydrogénée (contenant environ 99 % de triglycéride de l'acide ricinoléique hydrogéné) et 558 kg d'éthyl-2 hexanol. On ajoute 7,2 kg de titanate de stéaryle en tant que catalyseur.

On procède alors comme suit :

- 5 a) On chauffe le mélange sous agitation et sous atmosphère d'azote à une température de 185° C pendant deux heures.
- b) On refroidit alors rapidement le mélange.
- c) Lorsque la température a suffisamment baissé et atteint 90° C, on introduit 1 300 l d'eau et on agite pendant 15 minutes environ.
- 10 d) On laisse alors reposer le mélange obtenu et on élimine l'eau glycerineuse par décantation.

On répète les opérations a, b, c, d jusqu'à ce que le pourcentage de glycérol récupéré soit au minimum 99 % de la valeur théorique déterminée par rapport au poids d'huile de ricin hydrogénée mise en oeuvre.

- 15 On élimine alors de l'ester formé l'excès d'alcool par distillation sous vide à 165° C et sous 1 mm/Hg.

• 2ème étape : Acétoxy-12 stéarate d'éthyl-2' hexyle

A l'ester obtenu à l'étape précédente, on ajoute 300 kg d'anhydride acétique et on porte à reflux pendant 3 heures.

- 20 On élimine ensuite l'excès d'anhydride par distillation sous pression réduite (1 mm/Hg ; 145° C). Le produit restant est alors lavé à l'eau bicarbonatée afin d'éliminer les dernières traces d'acide et d'anhydride acétique.

• 3ème étape : Décoloration et finition du produit

- 25 On sèche l'acétoxystéarate d'éthyl-2' hexyle obtenu à l'étape précédente à 80° C sous vide. On élimine alors le titanate de stéaryle par adsorption sur charbon actif et sur terres de diatomées, en introduisant 9 kg de charbon actif et 36 kg de terres de diatomées dans le réacteur et en agitant l'ensemble sous atmosphère d'azote à 80° C pendant 1 heure. Le mélange est alors filtré sur filtre presse.

- 30 On réintroduit le filtrat dans un réacteur et on ajoute 36 kg de perhydrol à 200 volumes.

On élève la température à 80 - 90° C et on la maintient pendant une heure. Ensuite, on introduit directement 6 kg de chlorite de sodium en solution dans l'eau et on agite l'ensemble pendant une heure.

- 35 On élimine le perhydrol et le chlorite de sodium par lavages répétés à l'eau bicarbonatée et on sèche l'acétoxystéarate d'éthyl-2' hexyle sous vide pendant 45 mn à 80° C.

- 40 On obtient ainsi, avec un rendement d'environ 92 %, l'acétoxystéarate d'éthyl-2' hexyle se présentant sous la forme d'un produit huileux, ne rancissant pas à l'air, de couleur champagne clair avec les caractéristiques suivantes :

2374290

- . Point de congélation commençante : - 20° C
- . Point d'ébullition : 165° C sous 10⁻² mm Hg
- . Indice d'acide : < 2
- . Indice d'iode : < 2
- 5 . Indice de peroxyde : < 3 millimolécules/kg
- . Cendres sulfuriques : < 0,5 %

Les autres composés de formule (I) sont préparés conformément au mode opératoire décrit ci-dessus, mais en utilisant comme source de triglycéride, les suifs ou graisses végétales ou animales convenables, ainsi que les alcools et anhydrides d'acide appropriés.

Les produits selon la présente invention s'avèrent particulièrement intéressants :

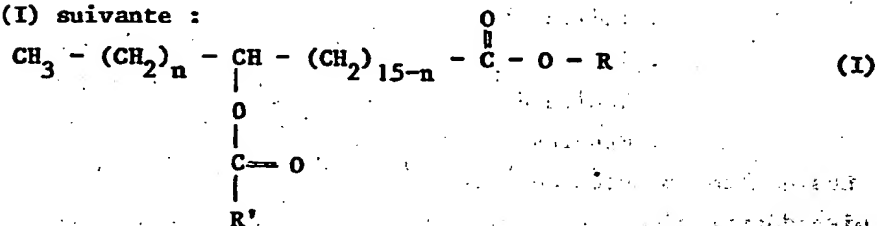
- en pharmacie, à la fois comme agent solvant et comme agent de protection de certains principes actifs tels que antibiotiques, vitamines, etc. ... et
- 15 - en dermatologie comme agent de remplacement des huiles de type perhydrosqualène.

A titre d'exemple, on indique ci-après une composition possible pour une crème de nuit :

- 15 % d'acétoxy-12 stéarate d'éthyl-2'hexyle selon l'invention ;
- 20 - 2 % de paraffine ;
- 4 % d'huile de lanoline ;
- 6 % de lanoline hydrogénée ;
- 3 % de cire d'abeille ;
- 1,5 % d'acide stéarique ;
- 25 - 2,5 % de monostéarate de glycérol ;
- 6 % de myristate d'isopropyle ;
- 2 % de monostéarate de polyéthylèneglycol PEG 200 %
- 0,2 % d'hydroxyde de potassium
- 6 % de propylène glycol ;
- 30 - parfum et conservateur jouant notamment le rôle d'antibiotiques.
- QSP 100 eau permittée.

REVENDEICATIONS

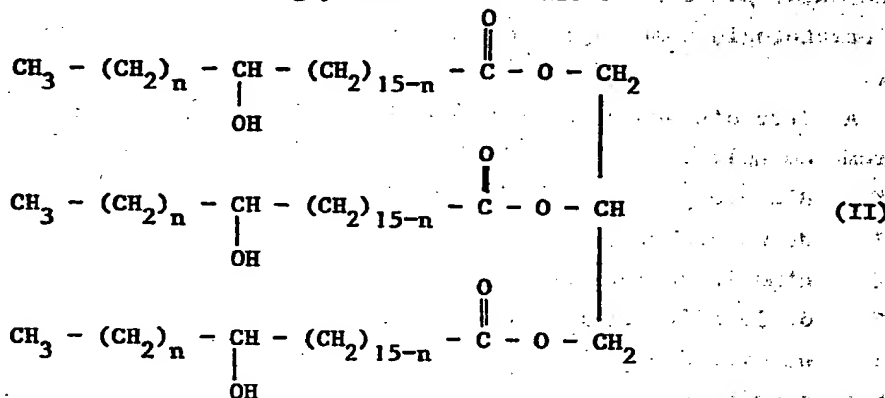
1. Procédé de préparation d'acyloxystéarates d'alkyle répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle :

- R représente un groupe alkyle comportant de 6 à 15 atomes de carbone,
 - R' représente un groupe alkyle comportant de 1 à 3 atomes de carbone, et
 - n vaut 5, 6, 7 ou 8,
- caractérisé en ce qu'il comprend la succession d'étapes suivantes :

- transestérification du triglycéride de formule :

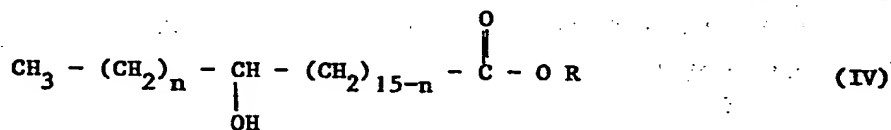


par un alcool de formule :



formules dans lesquelles R et n ont la même signification que dans la formule (I) et :

- acylation de l'hydroxystéarate d'alkyle de formule :



obtenue à l'étape précédente, par un anhydride d'acide de formule :



dans laquelle R' a la même signification que dans la formule (I)

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un radical éthyl-2 hexyle et R' représente un radical méthyle.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que n est égal à 5.

5 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les étapes de transestérification et d'acylation sont effectuées en présence soit d'un ester de titane, soit d'un ester de zirconium répondant respectivement à la formule $Ti (OR'')_4$ et $Zr (OR'')_4$ dans lesquelles R'' représente un groupe alkyle.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que R'' comporte plus de 8 atomes de carbone.

10 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R'' est le groupe stéaryle.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que les composés de formule (I) sont purifiés par adsorption sur un mélange charbon actif - terres de diatomées et décolorés par traitement au perhydrol et au chlorite de sodium.

15 8. A titre de supports de produits actifs dans les préparations pharmaceutiques, les acyloxystéarates d'alkyle obtenus selon l'une quelconque des revendications précédentes.

1. The first part of the document is a list of names and addresses of the members of the committee. The names are listed in alphabetical order, and the addresses are given in full. The list is as follows:

Mr. J. H. Smith, 123 Main Street, New York, N. Y.
Mr. J. D. Jones, 456 Elm Street, New York, N. Y.
Mr. W. E. Brown, 789 Oak Street, New York, N. Y.
Mr. R. L. Green, 101 Pine Street, New York, N. Y.
Mr. S. K. White, 202 Cedar Street, New York, N. Y.
Mr. T. M. Black, 303 Birch Street, New York, N. Y.
Mr. U. N. Gray, 404 Spruce Street, New York, N. Y.
Mr. V. P. Hall, 505 Ash Street, New York, N. Y.
Mr. W. Q. King, 606 Hickory Street, New York, N. Y.
Mr. X. R. Lee, 707 Walnut Street, New York, N. Y.
Mr. Y. S. Clark, 808 Chestnut Street, New York, N. Y.
Mr. Z. T. Evans, 909 Mulberry Street, New York, N. Y.
Mr. A. U. Adams, 1010 Madison Street, New York, N. Y.
Mr. B. V. Baker, 1111 Broadway, New York, N. Y.
Mr. C. W. Carter, 1212 Park Avenue, New York, N. Y.
Mr. D. X. Davis, 1313 Fifth Avenue, New York, N. Y.
Mr. E. Y. Edwards, 1414 Sixth Avenue, New York, N. Y.
Mr. F. Z. Fisher, 1515 Seventh Avenue, New York, N. Y.
Mr. G. A. Gibson, 1616 Eighth Avenue, New York, N. Y.
Mr. H. B. Hall, 1717 Ninth Avenue, New York, N. Y.
Mr. I. C. Hill, 1818 Tenth Avenue, New York, N. Y.
Mr. J. D. Hill, 1919 Eleventh Avenue, New York, N. Y.
Mr. K. E. Hill, 2020 Twelfth Avenue, New York, N. Y.
Mr. L. F. Hill, 2121 Thirteenth Avenue, New York, N. Y.
Mr. M. G. Hill, 2222 Fourteenth Avenue, New York, N. Y.
Mr. N. H. Hill, 2323 Fifteenth Avenue, New York, N. Y.
Mr. O. I. Hill, 2424 Sixteenth Avenue, New York, N. Y.
Mr. P. J. Hill, 2525 Seventeenth Avenue, New York, N. Y.
Mr. Q. K. Hill, 2626 Eighteenth Avenue, New York, N. Y.
Mr. R. L. Hill, 2727 Nineteenth Avenue, New York, N. Y.
Mr. S. M. Hill, 2828 Twentieth Avenue, New York, N. Y.
Mr. T. N. Hill, 2929 Twenty-first Avenue, New York, N. Y.
Mr. U. O. Hill, 3030 Twenty-second Avenue, New York, N. Y.
Mr. V. P. Hill, 3131 Twenty-third Avenue, New York, N. Y.
Mr. W. Q. Hill, 3232 Twenty-fourth Avenue, New York, N. Y.
Mr. X. R. Hill, 3333 Twenty-fifth Avenue, New York, N. Y.
Mr. Y. S. Hill, 3434 Twenty-sixth Avenue, New York, N. Y.
Mr. Z. T. Hill, 3535 Twenty-seventh Avenue, New York, N. Y.
Mr. A. U. Hill, 3636 Twenty-eighth Avenue, New York, N. Y.
Mr. B. V. Hill, 3737 Twenty-ninth Avenue, New York, N. Y.
Mr. C. W. Hill, 3838 Thirtieth Avenue, New York, N. Y.
Mr. D. X. Hill, 3939 Thirty-first Avenue, New York, N. Y.
Mr. E. Y. Hill, 4040 Thirty-second Avenue, New York, N. Y.
Mr. F. Z. Hill, 4141 Thirty-third Avenue, New York, N. Y.
Mr. G. A. Hill, 4242 Thirty-fourth Avenue, New York, N. Y.
Mr. H. B. Hill, 4343 Thirty-fifth Avenue, New York, N. Y.
Mr. I. C. Hill, 4444 Thirty-sixth Avenue, New York, N. Y.
Mr. J. D. Hill, 4545 Thirty-seventh Avenue, New York, N. Y.
Mr. K. E. Hill, 4646 Thirty-eighth Avenue, New York, N. Y.
Mr. L. F. Hill, 4747 Thirty-ninth Avenue, New York, N. Y.
Mr. M. G. Hill, 4848 Fortieth Avenue, New York, N. Y.
Mr. N. H. Hill, 4949 Forty-first Avenue, New York, N. Y.
Mr. O. I. Hill, 5050 Forty-second Avenue, New York, N. Y.
Mr. P. J. Hill, 5151 Forty-third Avenue, New York, N. Y.
Mr. Q. K. Hill, 5252 Forty-fourth Avenue, New York, N. Y.
Mr. R. L. Hill, 5353 Forty-fifth Avenue, New York, N. Y.
Mr. S. M. Hill, 5454 Forty-sixth Avenue, New York, N. Y.
Mr. T. N. Hill, 5555 Forty-seventh Avenue, New York, N. Y.
Mr. U. O. Hill, 5656 Forty-eighth Avenue, New York, N. Y.
Mr. V. P. Hill, 5757 Forty-ninth Avenue, New York, N. Y.
Mr. W. Q. Hill, 5858 Fiftieth Avenue, New York, N. Y.
Mr. X. R. Hill, 5959 Fifty-first Avenue, New York, N. Y.
Mr. Y. S. Hill, 6060 Fifty-second Avenue, New York, N. Y.
Mr. Z. T. Hill, 6161 Fifty-third Avenue, New York, N. Y.
Mr. A. U. Hill, 6262 Fifty-fourth Avenue, New York, N. Y.
Mr. B. V. Hill, 6363 Fifty-fifth Avenue, New York, N. Y.
Mr. C. W. Hill, 6464 Fifty-sixth Avenue, New York, N. Y.
Mr. D. X. Hill, 6565 Fifty-seventh Avenue, New York, N. Y.
Mr. E. Y. Hill, 6666 Fifty-eighth Avenue, New York, N. Y.
Mr. F. Z. Hill, 6767 Fifty-ninth Avenue, New York, N. Y.
Mr. G. A. Hill, 6868 Sixtieth Avenue, New York, N. Y.
Mr. H. B. Hill, 6969 Sixty-first Avenue, New York, N. Y.
Mr. I. C. Hill, 7070 Sixty-second Avenue, New York, N. Y.
Mr. J. D. Hill, 7171 Sixty-third Avenue, New York, N. Y.
Mr. K. E. Hill, 7272 Sixty-fourth Avenue, New York, N. Y.
Mr. L. F. Hill, 7373 Sixty-fifth Avenue, New York, N. Y.
Mr. M. G. Hill, 7474 Sixty-sixth Avenue, New York, N. Y.
Mr. N. H. Hill, 7575 Sixty-seventh Avenue, New York, N. Y.
Mr. O. I. Hill, 7676 Sixty-eighth Avenue, New York, N. Y.
Mr. P. J. Hill, 7777 Sixty-ninth Avenue, New York, N. Y.
Mr. Q. K. Hill, 7878 Seventieth Avenue, New York, N. Y.
Mr. R. L. Hill, 7979 Seventy-first Avenue, New York, N. Y.
Mr. S. M. Hill, 8080 Seventy-second Avenue, New York, N. Y.
Mr. T. N. Hill, 8181 Seventy-third Avenue, New York, N. Y.
Mr. U. O. Hill, 8282 Seventy-fourth Avenue, New York, N. Y.
Mr. V. P. Hill, 8383 Seventy-fifth Avenue, New York, N. Y.
Mr. W. Q. Hill, 8484 Seventy-sixth Avenue, New York, N. Y.
Mr. X. R. Hill, 8585 Seventy-seventh Avenue, New York, N. Y.
Mr. Y. S. Hill, 8686 Seventy-eighth Avenue, New York, N. Y.
Mr. Z. T. Hill, 8787 Seventy-ninth Avenue, New York, N. Y.
Mr. A. U. Hill, 8888 Eightieth Avenue, New York, N. Y.
Mr. B. V. Hill, 8989 Eighty-first Avenue, New York, N. Y.
Mr. C. W. Hill, 9090 Eighty-second Avenue, New York, N. Y.
Mr. D. X. Hill, 9191 Eighty-third Avenue, New York, N. Y.
Mr. E. Y. Hill, 9292 Eighty-fourth Avenue, New York, N. Y.
Mr. F. Z. Hill, 9393 Eighty-fifth Avenue, New York, N. Y.
Mr. G. A. Hill, 9494 Eighty-sixth Avenue, New York, N. Y.
Mr. H. B. Hill, 9595 Eighty-seventh Avenue, New York, N. Y.
Mr. I. C. Hill, 9696 Eighty-eighth Avenue, New York, N. Y.
Mr. J. D. Hill, 9797 Eighty-ninth Avenue, New York, N. Y.
Mr. K. E. Hill, 9898 Ninetieth Avenue, New York, N. Y.
Mr. L. F. Hill, 9999 Hundredth Avenue, New York, N. Y.